



TRPV1及びTRPA1刺激による咳反射における喫煙の影響

| | |
|--------|---|
| 著者 | 金? 雅史 |
| 号 | 83 |
| 学位授与機関 | Tohoku University |
| 学位授与番号 | 医博(障)第152号 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/57991 |

| | |
|-----------|----------------------------------|
| 氏 名 | かねざき まさし 金崎 雅史 |
| 学 位 の 種 類 | 博士 (障害科学) |
| 学位授与年月日 | 平成 26 年 3 月 26 日 |
| 学位授与の条件 | 学位規則第 4 条第 1 項 |
| 研 究 科 専 攻 | 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 障害科学専攻 |
| 学位論文題目 | TRPV1 及び TRPA1 刺激による咳反射における喫煙の影響 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 上月 正博 教授 一ノ瀬 正和 教授 近藤 丘 |

論 文 内 容 要 旨

TRPV1 及び TRPA1 は同じ神経に共発現していることが報告されている。一方、タバコ曝露による気道の神経原性炎症が TRPV1 阻害剤にて抑制されず、TRPA1 阻害剤で抑制されることがわかっている。TRPV1 やクエン酸による咳反射や咳衝動は喫煙の影響を受けることが知られているため、健常男性における TRPV1 及び TRPA1 を介した咳反射閾値と咳衝動における喫煙の影響を調査した。

非喫煙男性 26 人と喫煙男性 30 人に対して咳反射閾値と咳衝動を測定した。咳反射閾値は咳が誘発された最小カプサイシン (TRPV1 アゴニスト) 又はシンナムアルデヒド (TRPA1 アゴニスト) 濃度 (C_2 、 C_5) と咳衝動を修正ボルグスケールにて評価した。

喫煙者のカプサイシン咳反射閾値は非喫煙者に比べ有意に高かった (C_2 : $p < 0.01$, C_5 : $p < 0.001$)。喫煙者の咳衝動 log-log slope は非喫煙者に比べ有意に低かった ($p < 0.01$)。咳衝動の閾値は非喫煙者と喫煙者との間に統計学的有意差を認めなかった。一方で、シンナムアルデヒド咳反射閾値は非喫煙者と喫煙者との間に有意差は無かった。また、咳衝動 log-log slope は非喫煙者と喫煙者との間に有意差を認めなかった。同様に咳衝動の閾値においても 2 群間に有意差は無かった。

喫煙は TRPV1 アゴニスト誘発性の咳反射を低下させるが、TRPA1 アゴニスト誘発性の咳反射においては同様な低下を引き起こさなかった。よって、咳反射における喫煙の影響は咳誘発物質に依存することが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 TRPV1 及び TRPA1 刺激による咳反射における喫煙の影響

所属専攻・分野名 障害科学専攻・内部障害学分野

氏名 金崎 雅史

TRPV1 及び TRPA1 は同じ神経に共発現しているが、タバコ曝露による気道の神経原性炎症が TRPV1 阻害剤にて抑制されず、TRPA1 阻害剤で抑制されることがわかっている。TRPV1 やクエン酸による咳反射や咳衝動において喫煙の影響を受けることが知られているが、健常男性における TRPV1 及び TRPA1 を介した咳反射閾値と咳衝動における喫煙の影響は明らかではない。

本研究では、非喫煙男性 26 人と喫煙男性 30 人に対して咳反射閾値と咳衝動を測定した。咳反射閾値は咳が誘発された最小カプサイシン（TRPV1 アゴニスト）又はシンナムアルデヒド（TRPA1 アゴニスト）濃度（ C_2 , C_5 ）と咳衝動を修正ボルグスケールにて評価した。

結果において、喫煙者のカプサイシン咳反射閾値は非喫煙者に比べ有意に高かった（ C_2 : $p < 0.01$, C_5 : $p < 0.001$ ）。喫煙者の咳衝動 log-log slope は非喫煙者に比べ有意に低かった（ $p < 0.01$ ）。咳衝動の閾値は非喫煙者と喫煙者との間に統計学的有意差を認めなかった。一方で、シンナムアルデヒド咳反射閾値は非喫煙者と喫煙者との間に有意差は無かった。また、咳衝動 log-log slope は非喫煙者と喫煙者との間に有意差を認めなかった。同様に咳衝動の閾値においても 2 群間に有意差は無かった。

以上の結果から、喫煙は TRPV1 アゴニスト誘発性の咳反射を低下させるが、TRPA1 アゴニスト誘発性の咳反射においては同様な低下を引き起こさないことが明らかになった。よって、咳反射における喫煙の影響が咳誘発物質に依存することが示唆された。

これまで、喫煙者において咳嗽は頻度の高い症状であったが、咳反射検査で最も用いられる TRPV1 アゴニスト刺激による咳反射感受性検査において、その感受性が有意に低下していることが報告されていた。また、喫煙による気道の神経原性炎症には咳反射に関与する神経において TRPV1 と共発現している TRPA1 が関与していることが明らかにされていた。本研究は、TRPV1 による咳反射は低下するが、TRPA1 刺激の咳反射では同様の低下を認めないことをはじめて明らかにした。従って、喫煙者における咳嗽に TRPV1 ではなく TRPA1 が深く関わっている可能性が示唆され、その研究意義は大きい。

よって、本論文は博士（障害科学）の学位論文として合格と認める。